

12

R E V I S T A

ALERGIA

MEXICO

ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE ALERGIA E INMUNOLOGIA, A.C.



Registrada en Index Medicus ▲ Excerpta Médica ▲ Health Sciences Serials (SERLINE) ▲ Index Medicus Latinoamericano (IMLA) ▲ Centro Nacional de Información y Documentación en Salud (CENIDS) ▲ Periódica-Centro de Información Científica y Humanística (CIH-UNAM) ▲ Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) ▲ ISSN 00025151 ▲

VOL. XXXVII / NUM. 1 / ENERO - FEBRERO 1990

Mecanismos inmunológicos de sensibilidad intrauterina

Artículo de revisión

Dra. Sandra González Díaz

Introducción

El desarrollo inmunológico desempeña un papel crítico en los periodos neonatal y prematuro. El actual conocimiento del sistema inmune y de la respuesta alérgica atópica ayuda a proveer las bases del tratamiento de niños de alto riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas.

La expresión fenotípica de los desordenes relacionados con la IgE parece ser regulada por múltiples factores genéticos y modulada por factores ambientales (exposición a alérgenos, infección y polución), siendo blanco de la medicina preventiva desde el decenio de los treinta, cuando Jerome Gleser recomendó la intervención de la dieta en los recién nacidos.

En los últimos 60 años ha habido mucha controversia producto de los diversos estudios clínicos para evaluar el efecto de la dieta y de las modificaciones ambientales en las manifestaciones de atopia. Sólo recientemente con la elucidación de las bases inmunológicas de atopia ha sido posible evaluar más objetivamente el éxito de las medidas preventivas, las cuales van enfocadas a la genética de la expresión de la IgE, la síntesis de ésta en el útero, la sensibilización del recién nacido y del lactante, la predicción de las enfermedades atópicas de acuerdo con los niveles de IgE y el desarrollo de un programa de prevención en las familias de alto riesgo.

En este estudio haremos una revisión de los conocimientos acerca del desarrollo in utero y post-natal de la respuesta inmune humoral, con enfoque específico a la IgE, enfocándonos al tratamiento actual basado en los esquemas de prevención de individuos susceptibles más que en el tratamiento posterior del desarrollo de la enfermedad por medio de la regulación y modulación de la IgE, y de la manipulación biológica de la expresión de atopia: a) con factores supresores de alergia (SFA) o b) péptidos derivados de la porción Fc de la IgE (HEPP).

Evolución de la IgE y su relación con la alergia

En los sesenta, la IgE fue aislada y se estableció su relación con alergia.¹ En estudios efectuados en 1971² se observó una amplia variación en el desarrollo de la IgE en el primer año de vida. En 1972 se intentó la obtención de niveles de IgE en el cordón umbilical y se encontró que no podían ser identificados con métodos convencionales.³ Posteriormente 1980, con técnicas especiales⁴

se obtuvieron valores predictivos relacionados con niveles del cordón umbilical alrededor de 0.5 UI/ml,⁵ con una mayor frecuencia de inicio de enfermedades alérgicas a edad más temprana. En 1982,⁶ se demostró que los niveles de IgE en el cordón umbilical mayores de 1.3 UI/ml estaban asociados con 70% de la frecuencia de enfermedad alérgica atópica a los 18 meses de edad y la mayoría tenía síntomas de alergia a los 4 años de edad (Croner, 1982⁷).

En 1982 Hamburger⁸ evidenció que el desarrollo de la IgE sérica se encontraba bajo control genético y ligada a tendencia familiar. En estudios efectuados en gemelos, un análisis de variancia (Bazara, 1974⁹) dio una estimación de 84% debida a control genético, dejando 16% a las variaciones de IgE provocadas por el ambiente. En adultos gemelos aumentó a más de 30% en relación con el ambiente.

Mellon,¹⁰ en 1983, y Hamburger,¹¹ en 1984, con el desarrollo de métodos objetivos y una asociación a regímenes profilácticos, observaron una reducción de los síntomas alérgicos atópicos mayor que en aquellos que no seguían este régimen. En 1985, Zieger¹² estimó el efecto de la dieta en el desarrollo de alergia a alimentos para el año de edad, la cual se encontró en 9% en relación con el grupo control, siendo éste de 35%.

Sensibilización de la IgE en útero

Miller,¹³ empleando la técnica de radioinmunolectroforesis en cultivo de células humanas, demostró que el feto es capaz de sintetizar IgE a las 11 semanas de vida intrauterina en pulmón e hígado y a las 21 semanas en bazo.

Otras clases de inmunoglobulinas aparecen al mismo tiempo pero no son identificadas sino hasta después del nacimiento, detectándose pequeñas cantidades de IgM al nacer así como niveles de IgG de origen materno. La IgG es transportada activamente en el humano a las 33-34 semanas; ninguna otra clase de inmunoglobulina, incluyendo la IgE, pasa de la placenta de la madre al feto. *Figura 1*

La permeabilidad de la placenta en humanos es un proceso fisiológico vital para transferir IgG, hormonas y enzimas.¹³

Evidencia indirecta de impermeabilidad de la placenta ha sido encontrada estudiando suero del cordón y placenta materna en áreas de infestación helmíntica endémica.

La relación IgE antifilaria a IgE total en estos niños, con frecuencia estaba más alta en sus madres, lo cual

indicaba sensibilización *in utero*. A pesar de la habilidad del feto a responder a inmunización experimental, infección congénita o hallazgo de antígeno de proteínas a través de la placenta, el sistema inmune humoral usualmente no es activado hasta el nacimiento. En otras palabras, el útero, la placenta y la membrana fetal normalmente son excelentes barreras a muchos antígenos.

En conclusión, la IgE que aparece en el cordón umbilical es fetal y no materna como resultado de una sensibilización intrauterina por las siguientes razones:¹⁴

1. La sangre venosa del cordón y no la arterial contiene IgE
2. La IgE puede ser identificada en el cordón antes del nacimiento, después de las 37 semanas de gestación.
3. Los anticuerpos IgE específicos del cordón pueden ser encontrados por *Rast* a antígenos, a los cuales la madre es *Rast* negativo.

Existen otras variables además de la IgE que contribuyen a dar manifestaciones de alergia, por ejemplo:

1. Cantidad total de células Mastocitos y de basófilos.
2. Distribución regional de células Mastocitos.
3. Cantidad de sitios que se ligan a la IgE por células Mastocitos y basófilos.
4. Cantidad de histamina por células.
5. Disponibilidad del antígeno o exposición.
6. Procesamiento del antígeno:
 - a) Permeabilidad de la piel y membranas mucosas.
 - b) Enzimas que alteran los antígenos.
 - c) Proteínas transportadoras.
 - d) Reconocimiento de células T.
 - e) Atrapamiento del macrófago.
 - f) Persistencia del Antígeno.
 - g) Genes.
 - h) Anticuerpos bloqueadores.
 - i) Reactividad del tejido a mediadores.

Genética de las enfermedades alérgicas

Estudio retrospectivos muestran mayor frecuencia de enfermedades alérgicas con historia familiar positiva.¹⁵ Cuando no hay una historia familiar de alergia, un promedio de 13% puede llegar a desarrollar alergia.¹⁶

Cuando la historia es unilateral (un solo padre), aumenta a 29% el riesgo de enfermedades alérgicas subsecuentes.

Cuando la historia es bilateral (ambos padres) aumenta a 47%.

Otros investigadores que efectuaron estudios prospectivos evidencian un mayor riesgo de enfermedades alérgicas, aumentando la frecuencia a 55% cuando un solo padre padece alergia y a 68% cuando ambos progenitores son atópicos.¹⁷

Cuando los padres tienen más de una enfermedad alérgica,¹⁸ se ha visto que el tipo de éstas así como la edad de inicio, también son influenciadas por factores hereditarios.¹⁹ Cuando ambos padres manifiestan un tipo

idéntico de alergia, la atopia en niños ocurre hasta en 72%, comparado con 43% en casos de alergia bilateral no específica.

Efecto de la alimentación materna sobre sensibilización alérgica

La alimentación al seno materno podría afectar directamente a través de la eliminación de una importante exposición al antígeno (proteína de leche no humana) o indirectamente a través de un efecto de absorción antigénica intestinal.²¹

El seno materno puede ejercer una acción protectora controlando el transporte de moléculas antigénicamente potenciales dentro de la circulación del recién nacido al inducir una maduración temprana de la barrera intestinal natural o por factores pasivos, los cuales promueven tal barrera hasta el desarrollo de ésta.²²

Recientemente diversos estudios prospectivos demostraron que las enfermedades atópicas y/o síntomas en niños con disposición hereditaria por alergia fueron significativamente reducidos en aquellos a los que se les prolongó la alimentación al seno materno y se les evitó alérgenos ambientales y alimentos,²³ comparados con los niños que tuvieron una dieta regular y fueron alimentados con leche de vaca.^{23, 24, 25, 26}

De los alimentos que con más frecuencia sensibilizan durante el primer año de vida tenemos: 1) proteínas de la leche de vaca, 2) huevo y 3) trigo.^{27, 28}

La sensibilización intrauterina ha sido bien documentada con diversos antígenos. De éstos uno de los más importantes es la proteína de la leche de vaca, que junto con el huevo y el trigo son los alimentos que con más frecuencia producen sensibilización en el primer año de vida.

Se ha visto que el eczema, las enfermedades respiratorias y otros síntomas alérgicos disminuyen cuando al lactante se le proporciona alimentación al seno materno.

Las ventajas inmunológicas primarias de la alimentación al seno materno sobre fórmulas artificiales son bien conocidas.^{29, 30, 31}

Con base en los conceptos antes expuestos, se han diseñado estrategias y mecanismos de prevención de individuos atópicos, principalmente en la Universidad de California y en el Centro Médico Kaiser Permanente de San Diego, California, los cuales describiremos a continuación:

Los cuatro factores principales para identificar y manipular individuos potencialmente atópicos se han agrupado en un Prototipo Permanente de Programas de Prevención:³²

1. La atopia es comúnmente hereditaria en una población definida.
2. Los padres que tienen riesgo de tener enfermedad atópica pueden ser identificados clínicamente y definidos inmunológicamente monitorizando niveles de IgE, pruebas cutáneas y pruebas de *Rast*.